UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DE MEDECINE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE MEDECINE SOCIALE ET PREVENTIVE

Directeur : Professeur A. Delachaux

ETUDE SUR LE STYRENE :

Toxicité, métabolites urinaires selon une enquête effectuée dans quatre entreprises.

Thèse

préparée sous la direction du Docteur M. Lob, professeur associé, médecin-chef du Département de médecine du travail et d'hygiène industrielle, et présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

DANIELLE CARRARD

médecin diplômé de la Confédération Suisse

originaire de Poliez-Pittet

Imprimerie Pillet - Martigny
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546809_0020

UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DE MEDECINE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE MEDECINE SOCIALE ET PREVENTIVE

Directeur : Professeur A. Delachaux

ETUDE SUR LE STYRENE :

Toxicité, métabolites urinaires selon une enquête effectuée dans quatre entreprises.

Thèse

préparée sous la direction du Docteur M. Lob, professeur associé, médecin-chef du Département de médecine du travail et d'hygiène industrielle, et présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

DANIELLE CARRARD

médecin diplômé de la Confédération Suisse

originaire de Poliez-Pittet

Imprimerie Pillet - Martigny
1975

Université de Lausanne

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. le professeur

G. PETERS et M. LOB, professeur associé

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

"Etude sur le styrène : toxicité, métabolites urinaires selon une enquête effectuée dans quatre entreprises".

présentée par Mademoiselle Danielle CARRARD

médecin diplômé de la Confédération suisse

pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 18 mars 19 75

Le Doyen :

Prof. G. Candardjis

UNIV. LEIDEN BIBL.

ETUDE SUR LE STYRENE :

TOXICITE, METABOLITES URINAIRES SELON UNE ENQUETE EFFECTUEE DANS QUATRE ENTREPRISES.

Le propos de notre étude est une recherche sur la toxicité des vapeurs de styrène inhalées par les ouvriers et une recherche de l'intensité de l'imprégnation par des dosages de métabolites urinaires.

A notre époque, en effet, les polyesters prennent une place de plus en plus considérable dans la fabrication d'objets les plus divers. Ils comportent certains avantages quant à la stabilité, la solidité, l'étanchéité, sans oublier la malléabilité lors de la fabrication. On peut donc s'attendre à une extension importante de ce mode de fabrication dans l'industrie moderne, d'où l'importance de l'étude des répercussions des produits utilisés - notamment les solvants - sur la santé des travailleurs.

Nous ne saurions commencer cette étude sans exprimer notre gratitude envers les dirigeants des usines qui ont collaboré à notre documentation et permis les différents contrôles utiles à notre recherche. Nous remercions vivement les ouvriers pour leur bienveillance sans laquelle ce travail n'eût pas été possible.

Nous exprimons encore notre reconnaissance à Monsieur le Professeur Beck et aux laborantines du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital de l'Ile à Berne, à Monsieur le Dr. M. Oltramare qui m'a aimablement transmis les résultats de ses propres recherches, à Monsieur le Dr. Frei et aux laborantines du Laboratoire Central de l'hôpital cantonal de Lausanne et aux laborantines du département de Médecine du Travail et d'Hygiène industrielle de Lausanne, à Mlle Brooke, statisticienne. Nous adressons également nos remerciements à l'Inspectorat Fédéral du travail pour la subvention qu'il nous a accordée.

Mes remerciements tout spéciaux vont à Monsieur le Professeur Lob, mon directeur de thèse et à Monsieur Guillemin, Dr. ès sciences qui a procédé aux prélèvements d'air, à toutes les analyses chimiques et biologiques et m'a orientée dans le domaine de l'hygiène industrielle.

Nous proposons d'étudier successivement

I Propriétés physico-chimiques du styrène

II Absorption et premiers stades métaboliques

III Les métabolites urinaires

IV Autres données métaboliques

V Toxicité du styrène

VI Taux de styrène dans l'air et troubles cliniques

VII Principe de fabrication (revêtements en polyesters)

VIII Méthodologie

IX Présentation des usines

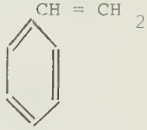
X Résumé des symptômes cliniques subjectifs (interrogatoire) et objectifs (examen clinique)

XI Les métabolites urinaires

XII Conclusions

I. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU STYRENE

Le styrène - ou styrolène, phényl-éthylène, vinylbenzène - correspond à la formule chimique suivante : $C_6 H_5 CH = CH_2$ soit



A la température ambiante, il se présente sous forme de liquide incolore, peu soluble dans l'eau mais soluble dans l'acétone, les alcools méthylique et éthylique et autres produits tels que sulfure de carbone, éther éthylique, cétones.

Poids moléculaire (5) : 104, 14

Point de fusion : -30,2°C

Point d'ébullition : 145,2°C (pression : 760 mmHg)

Densité de vapeur (air = 1) : 3,6 (7)

Tension de vapeur à 20°C : 4,5 mmHg

à 33,6°C : 10 mmHg

Limites d'explosivité en volume % dans l'air :

- limite inférieure : 1,1 à une température de 29,3°C
- limite supérieure : 6,1 à une température de 65,2°C

Point d'inflammation : 31°C

Point de combustion : 34°C

Valeur MAC = concentration maximale admise (valeur CNA) à l'emplacement de travail pour une journée de 8 heures : 100 ppm = 420 mg/m^3 d'air (5)

A 24°C le dégagement de styrène pendant le durcissement est d'environ 11 g/m^2 (5).

Limite de tolérance selon la littérature : 800 ppm (5).

II ABSORPTION ET PREMIERS STADES METABOLIQUES

Le métabolisme du styrène a été étudié à maintes reprises. La voie d'absorption puis d'excrétion la plus étudiée fut l'inhalation.

Le styrène inhalé passe dans le sang où on peut le doser (23). Toutefois il en disparait très rapidement (24); de même, il ne serait dosable que peu de temps dans l'air expiré (24). Pour Stewart (23), les valeurs de styrène dans l'air expiré obtenues immédiatement après exposition, correspondent à la quantité de styrène resté dans les poumons et pourrait servir d'indice d'exposition. D'autre part, plus l'exposition dure, plus l'élimination pulmonaire du styrène s'allongerait dans le temps. Cette élimination représenterait 1,2% du styrène absorbé. Pour P. Götell et al. (9), l'élimination pulmonaire du styrène se place entre "traces" et 2,9% du styrène inhalé. De toute façon, on voit que cette voie d'excrétion est très faible.

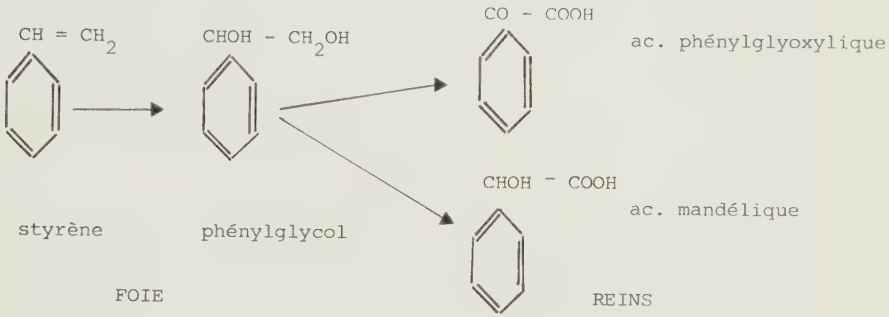
Fiserova - Bergerova et Teisinger (8), étudient la rétension pulmonaire du styrène sur 7 volontaires qui avaient inspiré des vapeurs de styrène à une concentration de 65 à 162 μg/l. d'air (moyenne 25 ppm). Les résultats sont les suivants :

- inhalation par le nez, expiration par la bouche : 66% en moyenne de rétention
- inhalation et expiration orales : 59% en moyenne.

L'air expiré contient une concentration de styrène qui décroit avec le temps selon une courbe qui peut être exprimée par la somme de 2 exponentielles et qui cesse avec l'arrêt de l'exposition au styrène.

Bardodej et Bardodejova (2) trouvent une rétention pulmonaire des vapeurs de styrène de 61%.

Le styrène inhalé passe donc rapidement dans le sang. Dans le foie, il s'oxyde et se transforme en phénylglycol. Puis il est excrété par les reins sous forme d'acide mandélique et d'acide phénylglyoxylique principalement (9-13).



Les métabolites urinaires diffèrent selon les espèces (19). Chez le rat, par exemple, l'acide hippurique est un métabolite important du styrène alors que chez l'homme, on n'en trouve aucune augmentation significative (3-19-23).

Dernièrement toutefois une opinion plus nuancée a été donnée par Ikeda et al. (12). Nous en reparlerons plus loin (chap. III).

III LES METABOLITES URINAIRES

En 1964, Bardodej (1) attire l'attention sur l'augmentation de l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique dans les urines, à la suite d'une exposition au styrène.

En 1966, Simko et al. (22) examinent 128 ouvriers de 3 usines différentes dont le styrène ambiant varie entre 11,5 mg/m^3 à 830 mg/m^3. Le taux d'acide mandélique atteint en moyenne 1289 mg/l (36 à 2620 mg/l), soit 0,5 mg d'acide mandélique par mg de créatinine.

En 1966 encore, Vrba et Madlo (24) démontrent par des expériences sur le rat la non spécificité de la méthode polarographique du dosage de l'acide mandélique. Cette méthode permet en fait l'estimation de 6 composés "benzaldéhyde-positifs", dont l'acide mandélique.

En 1966, Bardodej et Bardodejova (2) soumettent 13 volontaires à une concentration de 50 ppm de styrène pendant 8 heures dans une cabine d'exposition. Puis ils procèdent au dosage de l'acide mandélique (polarographie et spectrophotométrie) et de l'acide phénylglyoxylique (spectrophotométrie) dans les urines. Selon les auteurs, une telle exposition correspond en moyenne à une concentration d'acide mandélique de 1500 mg/l (= 1 mg d'acide mandélique/mg de créatinine). L'acide mandélique représente le 85% de l'élimination du styrène absorbé et l'acide phénylglyoxylique le 10%. L'élimination urinaire maximale des métabolites a lieu en fin d'exposition. La même expérience est relatée en 1970 (3).

En 1967, Hüzl et al. (11) dosent l'acide mandélique dans les urines de 55 travailleurs soumis à des concentrations de styrène variant entre 200 et 400 mg/m^3 (soit environ 50 ppm et 100 ppm). Les taux d'acide mandélique se situent dans la plupart des cas entre 200 et 400 mg/l.

En 1968, Stewart et al. (23), après avoir soumis des volontaires à des concentrations allant de 50 à 375 ppm, en déduisent que l'acide

hippurique n'est ni spécifique, ni fidèle à l'exposition au styrène.

En 1970, Ikeda et Ohtsuji (19) dosent l'acide mandélique (a. m) et l'acide phénylglyoxylique (a. ph) chez 5 groupes d'ouvriers soumis à des concentrations de styrène relativement basses. En voici les résultats :

ppm	nombre d'ouvriers	ac. mandélique mg/l	ac. phénylglyoxylique mg/l	a.m./a.ph.
10-30	6	875 (505-1515)	381 (298-487)	2,3
7-20	4	473 (319-702)	287 (183-449)	1,7
1-20	4	310 (189-518)	201 (153-263)	1,5
1	7	137 (49-385)	98 (46-213)	1,4
0	9	92 (47-178)	19 (11-34)	---

En 1972, Götell et al. (9) analysent en fin de journée les urines de 17 ouvriers agés de 21 à 57 ans, avec un temps d'exposition variant de quelques jours à 12 ans, à raison de 8 heures par jour et provenant de 4 usines où l'on procèdait à des revêtements en polyesters renforcés de fibre de verre. Ils prennent comme groupe de contrôle 27 ouvriers exposés au styrène. La figure No 1 reproduit les résultats obtenus :

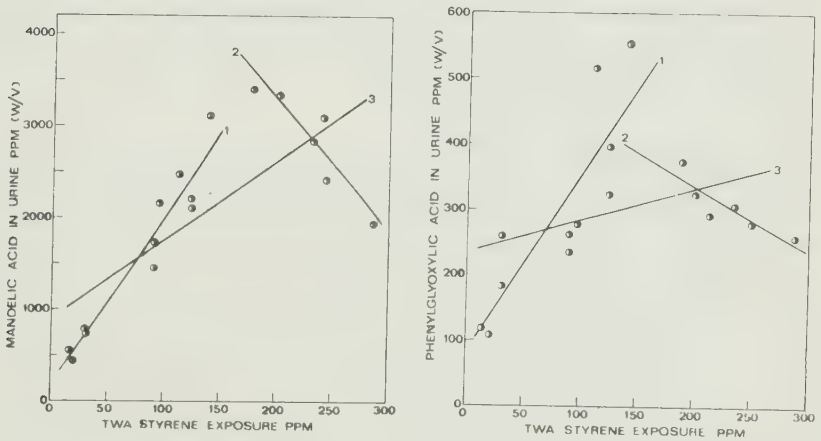


Fig. 6. Mandelic acid in urine as a function of styrene exposure.

1. Subgroup 1 exposed to $<$ 150 ppm; $y^{m}_{1} = 18.4 \times + 149$; $r^{m}_{xy_1} = 0.96$ ($p \leq 0.01$)
2. Subgroup 2 exposed to $>$ 150 ppm; $y^{2}_{m} = -14.0 \times + 6125$; $r^{xy_2}_{m} = -0.93$ ($p \leq 0.01$)
3. Total group: $y^{m}_{3} = 8.6 \times + 913$; $r^{m}_{xy_3} = 0.75$ ($p \leq 0.05$)

Fig. 7. Phonylglyoxylic acid in urine as a function of styrene exposure.

1. Subgroup 1 exposed to $<$ 150 ppm; $y^{Ph}_{1} = 2.7 \times + 79$; $r^{Ph}_{xy_1} = 0.85$ ($p \leq 0.01$)
2. Subgroup 2 exposed to $>$ 150 ppm; $y^{Ph}_{2} = -1.0 \times + 540$; $r^{Ph}_{xy_2} = -0.95$ ($p \leq 0.01$)
3. Total group; $y^{Ph}_{3} = 0.5 \times + 234$; $r^{Ph}_{xy_3} = 0.36$ ($p \leq 0.05$)

Pour le groupe de contrôle non exposé, les chiffres sont les suivants :

Ac. mandélique : 249 mg/l (78 - 434)

Ac. phénylglyoxylique : 62 mg/l (20 - 196)

Les trois droites du schéma correspondent à 3 groupes :

Groupe 1 : soumis à des concentrations de styrène $<$ 150 ppm

Groupe 2 : soumis à des concentrations de styrène $>$ 150 ppm

Groupe 3 : = groupe 1 + groupe 2.

Il résulte de ces analyses qu'une exposition à 50 ppm de styrène (concentration journalière intégrée) correspond à une excrétion de 1000 mg d'acide mandélique par litre/d'urine; à 100 ppm l'urine contient en moyenne 2000 mg d'acide mandélique par litre. La corrélation entre le styrène dans l'air et les métabolites urinaires est fortement positive. En revanche on remarque que pour le groupe 2 ($>$ 150 ppm) il existe une corrélation négative entre la concentration de styrène dans l'air et le taux des métabolites urinaires, d'où l'hypothèse des auteurs d'un bloc métabolique dû à une surcharge de styrène ou de l'un de ses métabolites intermédiaires (phénylglycol?).

Selon une publication récente Ikeda et al. (12) procèdent à la recherche des acides mandélique, phénylglyoxylique et hippurique chez 6 ouvriers ayant respiré un air chargé de 50 à 200 ppm de styrère pendant 2 x 80 min. séparées par un intervalle de 200 min. 2 à 5 h. après la fin de l'exposition on constate une augmentation importante (pouvant aller jusqu'à 10 fois

les valeurs physiologiques) de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique. Les taux reviennent graduellement à la normale au bout de quelques dizaines d'heures. Quelques heures après la chute de ces acides, on voit alors l'acide hippurique augmenter et atteindre un pic dépassant jusqu'à 2 fois les valeurs maximums que l'on observe chez les sujets non exposés (1 mg/l.); l'acide hippurique revient à la normale en 1 ou 2 jours. En revanche si l'air contient de faibles concentrations en styrène (4 à 60 ppm) l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique augmentent, dans une plus faible proportion il est vrai, mais l'acide hippurique ne dépasse pas les valeurs "normales".

Avec des rats l'élévation de l'acide hippurique est plus marquée, comme d'autres auteurs l'ont décrit (19). Rappelant les observations de Götell, les expériences faites sur les rats montrent que l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique atteignent un plateau quand la concentration de styrène dans l'air dépasse 100 ppm. A ces valeurs les métabolites ne représenteraient donc plus un bon indice d'exposition, contrairement peut-être à l'acide hippurique.

IV AUTRES DONNEES METABOLIQUES

Nous relaterons ici l'intéressante expérience menée par Ohtsuji et Ikeda (20). Elle démontre l'importance des enzymes hépatiques dans le métabolisme du styrène. Apres administration de phénobarbital, activateur des enzymes hépatiques, la quantité d'acide mandélique dans les urines de rats exposés au styrène est de 3 à 5 fois plus élevée que sans prétraitement.

Dutkiewicz et Tyras (6) étudient l'absorption percutanée du styrène. La

vitesse d'absorption varie avec la concentration dans diverses solutions aqueuses :

Elle est de 40 $\mu g/cm^2/h$ (= 12,9 mg de styrène absorbé) pour une solution de 67,5 mg de styrène/litre et de 184 $\mu g/cm^2/h$ (= 65,5 mg de styrène absorbé) pour une solution de 255 mg de styrène/litre. En revanche, l'excrétion d'acide mandélique est en moyenne de 40 mg/24 heures soit 13% environ de la dose de styrène absorbée. Cette quantité est très faible par rapport aux valeurs trouvées chez les ouvriers inhalant du styrène. Les auteurs supposent donc que le styrène absorbé par la peau suit une autre voie métabolique que le styrène inhalé. Par ailleurs ils relèvent l'importance de la voie d'absorption percutanée.

V TOXICITE DU STYRENE

Les avis des différents auteurs sont semblables quant au tableau de base. Par contre, les résultats des recherches varient sur plusieurs points, particulièrement la pathologie hépatique, neurologique, cardio-circulatoire, hématopoïétique, dermatologique. Il s'agit parfois de résultats provenant d'expériences sur les animaux de laboratoire ou de conclusions d'études faites sur des volontaires. Nous citons ici ces données inconstantes :

1. Troubles hépatiques :

Zlobina (27) : (environ 1000 ouvriers examinés)

- Hypochondre droit douloureux
- Baisse de l'albumine sérique
- Augmentation des globulines
- Fréquence accrue des maladies hépato-biliaires
- Chez les souris : dégénérescence trouble avec vacuolisation des hépatocytes.

Drogicina, cité par Zlobina (27)

- Syndrôme hépatique (ouvriers) hépatite toxique débutante avec troubles de la fonction hépatique.

Simko et al. (22) : (107 ouvriers examinés)

- Pas de troubles hépatiques.

Zielhuis et al. (25) : (9 ouvriers examinés)

- Traces d'urobilinogène dans les urines
- Hausse légère de l'albumine sérique
- Baisse légère des γ-globulines
- Transaminases normales.

Auteurs russes cités par Simko (22) : 523 ouvriers examinés)

- 15% h'hépatomégalie
- 65% γ-globulines pathologiques.

2. Troubles neurologiques divers :

a) Klimkova (14) : (35 ouvriers examinés, exposition 50 à 200 ppm)

- Troubles neurovégétatifs
- Asymétrie des réflexes ostéotendineux
- Troubles labyrinthiques légers
- Atteinte extrapyramidale modérée
- EEG : activité épisodique de type épileptique, freinage de l'électrogénèse cérébrale.

b) R.D. Stewart et al. (23) : (5 volontaires, exposition jusqu'à 376 ppm)

- 2 fois un test de Romberg perturbé
- 2 fois une baisse d'habileté manuelle

- 3 fois des troubles de coordination manuelle
- 4 fois une baisse de la perception de l'odeur du styrène après 20 minutes d'exposition.

c) Zlobina (27) : (souris blanches)
- Augmentation du temps de chronaxie après 3 mois sous de petites concentrations de styrène.

d) Oltramare (21) (1973) : (3 volontaires et 3 sujets de contrôle)
- Péjoration des tests d'attention à partir de 100 ppm.

3. Troubles cardio-circulatoires :
- Zlobina (27) : Hypotension, précordialgies
- Klimkova (14) : Tachycardie orthostatique
- Simko et al. (22) : Hypertension (due probablement à d'autres facteurs), précordialgies.

4. Troubles de la formule sanguine :
- Leucopénie avec lymphocytose relative citée par les chercheurs des pays de l'Est (14-27), les Italiens (cités par Zielhuis (26)) et certains auteurs français (4).
- Thrombocytose, réticulocytose (27)
- Thrombopénie (Pokrowsky, cité par Klimkova (14))
- Anémie modérée (4-14):citée assez rarement.

Signalons encore que chez les souris blanches, Zlobina (27) a pu mettre en évidence une hyperplasie de la pulpe blanche au niveau de la rate.

5. Troubles dermatologiques :

Le styrène dégraisse la peau et favorise ainsi l'irritation (25). Mais il semble que la sensibilisation au styrène est très rare sinon inexistante. D'autres troubles ont parfois été décrits : sécheresse de la peau (4), érythème et sensation de brûlure lors de fortes concentrations (9-14-23), ulcérations et abcès de la peau et du tissu sous-cutané chez des animaux de laboratoire (27).

6. Troubles menstruels

(2-14)

7. Troubles généraux

En général, l'examen clinique ne donne pas beaucoup de renseignements. En revanche les symptômes subjectifs ne manquent pas et sont très souvent retrouvés dans la littérature. Pour les résumer, nous reprendrons l'énumération de Zielhuis (25) :

Fatique physique et mentale, apathie ;
Pesanteur gastrique, gastralgies, nausées, faim, anorexie ;
Vertiges, céphalées, impression de serrement de tête, sensation d'ivresse, hypersensibilité à l'alcool, somnolence ;
Transpiration, transpiration des mains ;
Palpitations, dyspnée ;
Irritation des yeux, lacrymation, éternuement, toux ;
Nervosité, irritabilité, agitation, euphorie.

Ce tableau détaillé peut être résumé par les 3 syndromes suivants (Oltramare 1973 (21)) :

- Syndrôme d'irritation des muqueuses
- Syndrôme de pré-narcose
- Syndrôme digestif

VI TAUX DE STYRENE DANS L'AIR ET TROUBLES CLINIQUES

Malten et Zielhuis (17) ont fait une revue de la littérature qui leur a permis d'établir la relation entre le taux de styrène dans l'air et ses répercussions sur l'homme :

10 ppm : l'odeur est déjà perceptible
60 ppm : pas d'effets irritatifs
100 ppm : ambiance supportable (Wolf et al. 1956)
200 - 400 ppm : l'odeur devient franchement désagréable (apparition des signes d'irritation)
400 ppm : pas de réels dangers de santé (Spencer et al., 1942)
600 ppm : symptômes irritatifs marqués : écoulement nasal, lacrymal, léger effet narcotique.

La valeur MAC (voir page 9) est variable d'un pays à l'autre. En Suisse et en Amérique, elle est de 100 ppm (420 mg/m^3), pour les pays de l'Est, les valeurs sont beaucoup plus basses (URSS 5 mg/m^3).

Concentrations relevés dans les usines par divers auteurs (17) :

30 - 70 ppm : revêtement de petits objets
300 - 400 ppm : revêtement de grands objets
200 - 700 ppm : durant les manoeuvres de spray ou laminage.

Ces résultats concordent avec ceux de nos propres contrôles, exception faite d'une usine.

VII PRINCIPES DE FABRICATION (REVETEMENTS EN POLYESTERS)

Les polyesters, résines non saturées thermodurcissables, sont livrées déjà mélangées avec du styrène dans la proportion de 30 à 35%. La réaction entre les deux composants est très lente. Au moment de l'emploi on ajoute

fréquemment une quantité supplémentaire de styrène comme diluant, puis un accélérateur (octoate, stéarate ou naphténate de Cobalt en général) et un catalyseur (peroxyde) dont l'action est d'accélérer considérablement la réaction (durcissement des résines); celle-ci est exothermique et favorise le dégagement de styrène monomère dans l'atmosphère.

Nous avons étudié la santé d'ouvriers travaillant dans des entreprises fabriquant des objets de grande dimensions tels que bateaux, silos, piscines, cuves à usages divers. Cette fabrication comporte les étapes suivantes :

Résines (polyesters) et solvant (styrène) sont mélangés donc à l'accélérateur et au catalyseur. Ces opérations se font mécaniquement ou manuellement.

On procède ensuite à l'application alternante de ce mélange et d'une armature de fibre de verre sur le moule métallique de la pièce à obtenir préalablement recouvert d'une sorte de cire, jusqu'à une épaisseur de 5 à 8 mm en général. Ce travail, en général manuel, peut se faire mécaniquement pour certaines pièces. Manuellement, l'application du mélange s'effectue au moyen de pinceaux ou rouleaux trempés dans des bacs : c'est le laminage. Cette opération soumet l'ouvrier à un contact percutané (mains) et à une inhalation souvent importante de vapeurs de styrène. Ces inconvénients sont également présents, mais dans une moindre mesure, lors des opérations de mélange.

La finition des pièces comporte parfois un giclage au pistolet de résine colorée puis on procède à l'équarissage et au polissage des objets.

Les premières phases de la fabrication - mélange et laminage - offrent dont un intérêt particulier à notre étude : elles correspondent aux temps les plus riches en émanation de styrène (environ 11 g/m^2 à 24°C pendant le temps de durcissement (5)). Par la suite, la polymérisation stabilise les divers constituants et le dégagement de styrène monomère diminue. L'équarissage et le polissage des pièces ne sont cependant pas sans inconvénients : ces manoeuvres produisent une fine poussière de résine stable - en soi non toxique (18) - et de petites particules de verre qui ne sont pas dépourvues d'effets désagréables sur l'ouvrier.

VIII METHODOLOGIE

Notre schéma de travail a été le suivant :

1. Visite des locaux des usines. Analyse des concentrations de styrène dans l'air :

   a) par tubes réactifs (Kitagawa ou Dräger)

   b) par absorption de la lumière ultra-violette (appareil Lemaire préalablement étalonné selon des teneurs en styrène connues).

   Les analyses ont été faites en différents points :
   - Zone de travail (près du visage de l'ouvrier).
   - Zone environnante (jusqu'à 3 m de l'ouvrier).
   - Zones périphériques (au-delà des 3 m).

2. Analyse des métabolites urinaires : acide mandélique et acide phénylglyoxylique par un procédé simplifié de la méthode de Guillemin-Murset (10).

3. Analyses du sang : formule sanguine, transaminases GOT et GPT et taux de prothrombine (46 ouvriers).

4. Examen des ouvriers (49 en tout) comportant un interrogatoire et un examen clinique.

   a) Interrogatoire :

      - Plaintes spontanées (en général peu abondantes et reportées dans les divers points de l'interrogatoire dirigé).

   b) Interrogatoire proprement dit comportant les points suivants :

      - Rhume, toux, laryngite (changement de la voix), maux de gorge, état de la vue, irritation conjonctivale, expectorations, points thoraciques, dyspnée.
      - Eczéma, prurit, sécheresse de la peau.

- Crampes, lombalgies.
- Appétit, gastralgies, nausées, vomissements, troubles du transit.
- Palpitations, précordialgies.
- Troubles du sommeil, céphalées, fatigue, irritabilité, vertiges, tremblements, altérations du psychisme (état dépressif).
- Quelques questions sur le mode de vie : fumée, moyens de locomotion pour se rendre au travail, occupations annexes.
- Courte anamnèse.

c) Contrôles cliniques :

- Etat des conjonctives et du pharynx.
- Pouls, tension artérielle, auscultation cardiaque.
- Percussion et auscultation pulmonaires.
- Réflexe pupillaire, tremor, test simple de coordination, test de l'équilibre par la marche talon-orteil.

L'interrogatoire, les prises de sang et la récolte des échantillons d'urines ont été faits à l'usine même. L'interrogatoire et l'examen clinique ont eu lieu de un à quelques mois avant les examens de laboratoire, ce qui explique une légère variabilité dans le nombre des ouvriers.

Le sang a été prélevé le matin. Les urines ont été prélevées : en fin de journée à l'usine IV (27 ouvriers); le matin et le soir à l'usine I chez 4 ouvriers et le soir chez 3 autres ouvriers; le soir à l'usine II; le lundi matin et jeudi après-midi à l'usine III (5 ouvriers).

Chaque usine est presentée séparément pour la description des locaux, le nombre d'ouvriers, le dosage de styrène dans l'air, les métabolites urinaires et les données pathologiques ou subnormales de laboratoire.

En revanche les résultats de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont relatés en tenant compte de l'ensemble du contingent et non par usine. Pour l'acide phénylglyoxylique, vu des raisons inhérentes à la précision de la méthode d'analyse, les valeurs égales ou inférieures à 200 mg/l sont indiquées qualitativement comme "faibles quantités". Toutefois pour le calcul des moyennes nous avons relevé les valeurs chiffrées en sachant qu'au-dessous de 200 mg/l il fallait tenir compte d'une marge d'erreur non négligeable. Pour l'analyse globale du rapport acide mandélique/acide phénylglyoxylique, nous avons éliminé les cas présentant des valeurs d'acide phénylglyoxylique inférieures à 200 mg/l, ceci pour la même raison.

IX PRESENTATION DES USINES

Au cours de nos visites d'entreprises, nous avons été frappés, dès l'abord, par l'odeur du styrène. Dans une certaine mesure, elle n'est pas désagréable. On pourrait l'apparenter à celle de l'acétone, de la térébenthine, en opposition aux odeurs nauséabondes de l'H_2S ou autres. Toutefois, un travail prolongé - les horaires sont en général de 8 à 9 heures par jour - dans une ambiance de styrène n'est pas sans désagréments. Ajoutons que les concentrations de styrène dans l'air des usines visitées correspondaient le plus souvent à des taux déjà incommodants, malgré des sytèmes de ventilation (souvent trop peu efficaces).

Masques et lunettes de protection étaient à la disposition des ouvriers. Ces moyens de protection se sont avérés en général insuffisants si l'on veut s'en tenir strictement aux conditions prévues par les lois. En outre, ils n'étaient pas toujours utilisés par les intéressés.

Rappelons, à ce propos, qu'en France (16), l'Institut national de recherche et de sécurité a publié récemment une étude détaillée concernant les précautions à prendre lors de la fabrication de **bateaux en polyesters : hauteur, distance des appareils de ventilation** par rapport à la position de l'ouvrier, vitesse de l'air évitant les courants désagréables mais assurant un changement efficace de l'atmosphère, conditions des lieux de stockage, etc.

USINE NO I

Locaux

Ancienne remise, dimensions vastes. La ventilation est en projet. Actuellement : assez forte dilution vu les dimensions du local de travail et l'aération par les bouches de chauffage.

Ouvriers

Interrogatoire et examen : 4 ouvriers dont 3 étrangers. Durée d'exposition : 4 mois à 1 an. Age : 25 à 40 ans. 3 fumeurs. Analyses sang et urines : 7 ouvriers.

Dosage du styrène

Zone de travail : 100 - 300 ppm

Zones environnantes : 10 - 200 ppm

Zones périphériques : 30 - 70 ppm

Urines

	ac. mandélique, mg/l	Δ	ac. phénylglyoxylique, mg/l	Δ
cas no 1 matin	456		320	
soir	1691		456	
		1235		136
cas no 2 matin	250		faible quantité	
soir	1424		639	
		1174		639
cas no 3 matin	855		545	
soir	1695		726	
		840		181

	ac. mandélique, mg/l	Δ	ac. phénylglyoxylique, mg/l	Δ
cas no 4 matin	365		faible quantité	
soir	1533		365	
		1168		365
cas no 5 soir	traces		traces	
cas no 6 soir	2000		433	
cas no 7 soir	urines trop diluées			

Moyennes

Ac. mandélique : matin 481 mg/l

Ac. mandélique : soir 1390 mg/l

Ac. phénylglyoxylique : matin 294 mg/l

Ac. phénylglyoxylique : soir 436 mg/l

Formule sanguine

l répartition avec déviation à gauche : 70% segmentés, 5% bâtonnets

l lymphocytose relative : 45%.

USINE NO II

Locaux

4 pièces dont 2 possèdent chacune 2 bouches de ventilation à très faible débit soit : 0,05 renouvellement par heure (selon les calculs, le minimum eût dû atteindre 30 à 50 !). Masques, gants, lunettes à disposition, peu employés sauf pour la couche terminale appliquée au pistolet.

Fabrication de bateaux.

Ouvriers

Interrogatoire et examen : 4 ouvriers. Age : 34 à 57 ans. Durée d'exposition : 7 mois à 6 ans (pour un ouvrier : 9 ans supplémentaires dans une autre fabrique employant du styrène). Laboratoire : 7 ouvriers.

Dosage du styrène

Zone de travail :	130 à plus de 500 ppm (pendant le laminage)
Zone environnante :	100 - 210 ppm
Zone périphérique :	idem à la zone environnante.

Urines (7 ouvriers)

	Ac. mandélique, mg/l	Ac. phénylglyoxylique, mg/l
Cas no 1	1.588	460
Cas no 2	4.069	1.000
Cas no 3	514	230
Cas no 4	2.499	1.100
Cas no 5	548	faible quantité
Cas no 6	1.100	330
Cas no 7	2.653	750

Moyennes

Acide mandélique : 1.853 mg/l

Acide phénylglyoxylique: 574 mg/l

Formule sanguine

Déviation à gauche : 1 + 2 (+) = 3

Eosinophilie : 1 cas avec 8%.

USINE NO III

Locaux

Locaux de dimensions assez grandes. Certains travaux se font dehors. Masques de différents types, lunettes. La ventilation semble efficace car il y a un renouvellement constant de l'air. Le taux de fond de styrène augmente toutefois à mesure que le nombre de pièces giclées est plus grand.

Fabrication de silos et cuves à divers usages.

Ouvriers

Interrogatoire et examen : 4 ouvriers. Durée d'exposition : 2 mois à 5 ans. 2 fumeurs. Age : 32 ans à 44 ans. Laboratoire : 7 ouvriers.

Dosage du styrène

Zone de travail : 80 - 170 ppm

Zone environnante : 80 - 100 ppm

Zone périphérique : 20 - 40 ppm

Urines

		Ac. mandélique, mg/l	Ac. phénylglyoxylique, mg/l
Cas no 1	lundi matin	17	0
Cas no 2	lundi matin	20	traces
	jeudi après-midi	57	faible quantité
Cas no 3	lundi matin	44	traces
	jeudi soir	1.059	359
Cas no 4	lundi matin	59	traces
	jeudi soir	471	464
Cas no 5	lundi matin	70	faible quantité
	jeudi soir	590	350

		Ac. mandélique, mg/l	Ac. phénylglyoxylique, mg/l
Cas no 6	lundi matin	55	traces
	jeudi soir	314	faible quantité
Cas no 7	jeudi soir	216	faible quantité

Moyennes

Acide mandélique : lundi matin : 44 mg/l
jeudi soir : 451 mg/l

Acid phénylglyoxylique : lundi matin : 4 mg/l
jeudi soir : 244 mg/l

Formule sanguine

Leucocytes : 1 cas : 3000, un autre 9000

1 monocytose à 15 %

GPT : 1 cas à 27 U/l

USINE NO IV

Locaux

Grand local. Ventilation installée mais peu employée et trop faible. Le taux de fond du styrène est relativement acceptable; toutefois, aux emplacements de travail les 100 ppm sont souvent dépassés (pointes jusqu'à plus de 400 ppm).

Petit local et ancien local : fabrication de pièces de dimension plus réduite (couvercles, hublots...). Ventilation mal conçue faisant circuler les vapeurs de styrène entre le petit et l'ancien local. Une aspiration insuffisante est encore présente dans le petit local. Masques en papier à disposition, inefficaces quant au styrène.

Fabrication de silos.

Ouvriers

Interrogatoire et examen : 35 ouvriers, âgés de 21 à 64 ans, la plupart de milieux ruraux. Contrairement aux autres, ils ont l'air satisfaits de leur travail et formulent peu de plaintes. Durée d'exposition : 1 mois à 13 ans. 16 fumeurs et 6 fumeurs de petite envergure. Les ouvriers ont, pour la plupart, de 5 à 10 km à faire pour se rendre à leur travail. Presque tous se déplacent à vélomoteur. Nous avons été frappés par l'aspect jovial et solide des individus rencontrés au cours de notre étude dans cette usine. Il contrastait nettement avec les autres établissements visités.

Dosage de styrène dans l'air

Zone de travail : 160 à >400 ppm

Zone environnante : 100 à 160 ppm

Zone périphérique : 90 à 110 ppm pour les deux premiers locaux et 200 ppm pour le troisième.

Urines (27 ouvriers)

Collectées les mercredi, jeudi et vendredi soir.

Ac. mandélique mg/l	Ac. phénylglyoxylique mg/l
90	faible quantité
260	0
440	210
490	faible quantité
670	faible quantité
1.070	250
1.070	250
1.090	270
1.160	340
1.160	450
1.190	430
1.240	270
1.270	530
1.330	570
1.350	550
1.630	510
1.730	650
1.850	630
2.000	940
2.110	700
2.310	340
2.450	910
2.510	570
2.680	990
2.820	410
3.200	1.220
3.410	960

Moyennes

Acide mandélique : 1.631 mg/l

Acide phénylglyoxylique : 569 mg/l

Sang

Hémoglobine	3	⩾ 110%
Hématocrite	3	⩾ 50%
Leucocytes	3	< 3000
	1	> 7500
Eosinophilie	2 avec 8%	3 avec 5-6%
Lymphocytes	2	< 20%
	9	> 40%
	3	⩾ 50% !
GPT	**1 cas à 47 U/l**	

Schéma résumé des usines

Usines	Styrène air en ppm	Ac. mandélique moyenne mg/l	Ac.phénylglyoxylique moyenne mg/l	Rapport a.m./a.ph.
I	T 100-300 E 10-200 P 30- 70	matin 481 soir 1390	matin 294 soir 436	1,8 3,2
II	T 130-500 E 100-210 P 100-210	1853	574	3,2
III	T 80-170 E 80-100 P 20- 40	lundi matin 44 jeudi soir 451	lundi matin 4 jeudi soir 244	--- 1,8
IV	T 160-400 E 100-160 P 90-110 (200)	1631	569	2,8

T = Zone de travail E = Zone environnante P = Zone périphérique

Nous venons de présenter les différentes usines visitées. L'usine No IV est la seule à avoir fourni un contingent important et plus ou moins homogène à quelques exceptions près. Les autres usines employaient des ouvriers d'origine disparate, aussi bien par leur nationalité que par leurs occupations antérieures. De ces derniers groupes, nous avons obtenu plus de plaintes spontanées.

X RESUME DES SYMPTOMES SUBJECTIFS (INTERROGATOIRE) ET OBJECTIFS (BREF EXAMEN CLINIQUE)

1. Troubles irritatifs

Symptômes subjectifs :

Fréquente irritation momentanée des conjonctives avec lacrymation : 35 ouvriers sur 49.

Irritation des voies aériennes supérieures avec augmentation du nombre des épisodes de catarrhe simple (18/49) ou même d'angines (5/49).

Dyspnée : plus rare et momentanée, survenant lors de forts dégagements de styrène.

Points thoraciques : rares et ne correspondant à rien du point de vue auscultation

Cliniquement :

Nette hyperhémie du pharynx à 20 reprises; 28 fois hyperhémie légère. La fumée peut être en partie incriminée (26 fumeurs), de même que les trajets à vélomoteur. Hyperhémie marquée des conjonctives: 8 cas sur 49 et 19 cas légers. Au total, 45/49 ouvriers présentent des signes cliniques d'irritation des muqueuses.

Auscultation pulmonaire en général normale. Quelques cas avec ronchis ou sibilances (5/49).

2. Dermatologie

4 ouvriers signalent un eczéma qui cliniquement semblait léger dans 3 cas, et net dans 1 cas. Il est difficile de l'imputer au styrène sans une recherche approfondie. Sur ces 4 cas, un seul a des éosinophiles augmentés. Le prurit est spontanément incriminé à la poussière de verre (41/49) et la sécheresse de la peau à l'acétone (lavage des mains) plutôt qu'au styrène (11/49).

3. **Un seul ouvrier accuse des "crampes". Les lombalgies signalées étaient** attribuées à la position de travail.

4. Troubles digestifs

Au total 20 ouvriers ont présenté des plaintes :

7 fois, une augmentation d'appétit

9 fois, une diminution d'appétit

6 fois, des gastralgies

3 fois, des nausées intermittentes.

Pas de vomissements, ni de troubles de transit. Cliniquement, il était difficile de mettre quoi que soit en évidence. Nous n'avons pas fait de contrôle de poids. Il est tout de même intéressant de constater que 2 ouvriers, se plaignant de perte d'appétit et de nausées, avaient des transaminases légèrement augmentées : l'un GOT 25 UI et GPT 47 UI, l'autre : GOT 20 UI et GPT 27 UI.

5. Troubles cardiaques

5 ouvriers se plaignent de palpitations, dont 2 ressentent en outre quelques vagues précordialgies.

Cliniquement : 5 tachycardies légères dont l'un des cas parmi les

ouvriers se plaignant de palpitations. 9 légers souffles systoliques. Hypertension : 2 cas nets et 11 cas suspects, provenant tous de l'usine No IV. Cette tendance à l'hypertension a été décrite dans la littérature (22) mais attribuée à d'autres facteurs que le styrène.

6. Syndrôme "prénarcotique" et troubles neuro-psychiques

Au total 31/49 ouvriers accusaient des symptômes de ce type : fatique (14/49), irritabilité (10/49), ébauche de dépression (4/49), vertiges légers et passagers (5/49), sommeil perturbé (3/49), tremblements (3/49). Nous avons été frappés par la rareté des céphalées (4/49), pourtant souvent décrites comme importantes dans la littérature.

Cliniquement, la marche talon-orteil n'est perturbée qu'à 2 reprises et on ne retrouve qu'un cas d'incoordination très légère et unilatérale. A noter 9 trémors marqués et 19 faibles, soit un trémor présent chez 28 ouvriers.

Nous admettons que l'examen neurologique n'a pas été très poussé. Il ne visait qu'à chercher des troubles grossiers de l'équilibre ou de la coordination. Les plaintes de vertiges n'ont cependant pas été objectivées par l'examen clinique. Les réflexes pupillaires étaient normaux dans tous les cas et il n'y avait aucun trouble de la vue imputable ou imputé au styrène.

7. Constatations générales

Lors de l'interrogatoire, les ouvriers les plus nouveaux dans le métier se plaignent beaucoup plus facilement . Le temps d'adaptation, d'après ce que nous avons retenu est d'environ 6 à 12 mois. Après cette période les plaintes concernant l'odeur disparaissent pratiquement et les divers troubles classiques du styrène ne sont admis en général que lors de l'interrogation systématique.

Les anciens ouvriers n'accusent presque aucun trouble de santé d'une manière spontanée. Il faut poser des questions bien précises pour obtenir quelques renseignements. D'eux-mêmes, ils se sentent bien portants et habitués aux inconvénients du styrène à tel point qu'ils n'y prennent plus garde.

LABORATOIRE

1. Formule sanguine

Aucun cas d'anémie, 5 cas avec hémoglobine en-dessus de 110% dont 3 avec hématocrite de 50%. 3 leucopénies dont 1 cas avec lymphocytose. Donc, sur 46 formules sanguines, on ne retrouve qu'une seule leucopénie avec lymphocytose telle qu'on la trouve citée dans la littérature.

6 cas de leucocytose légère (à la limite supérieure de la norme), 2 leucocytoses nettes. Sur les 8 cas, 7 présentent une déviation à gauche marquée avec des neutrophiles dans une proportion de 70% et plus.

L'augmentation des éosinophiles n'est pas très importante : sur 14 éosinophilies en-dessus de 4%, 3 seulement sont nettement positives à 8%; dans 1 cas seulement on trouve des signes d'atopie (eczéma cité ci-dessus).

Les monocytes sont quelque peu abaissés : 0 - 2% dans 10 cas (sur 46). Une seule monocytose (14%) a été observée.

Quant aux lymphocytes, ils sont légèrement augmentés (40 - 50%) chez 12 individus et nettement augmentés (50 - 55%) dans 3 cas. On retient donc une légère tendance à la lymphocytose, ce qui ne correspond que partiellement à certaines descriptions puisque la leucopénie manque (sauf dans un cas).

2. Tests hépatiques

Nous avons choisi les GOT et GPT et le taux de prothrombine pour contrôler une éventuelle atteinte hépatique. Rappelons 1 cas avec GOT légèrement augmentée et 2 cas avec GPT augmentée (tous deux présentant, en outre, de légers symptômes digestifs). Les autres résultats étaient subnormaux (3 cas à la limite supérieure de la norme) ou normaux. Le taux de prothrombine dépassait toujours 80%.

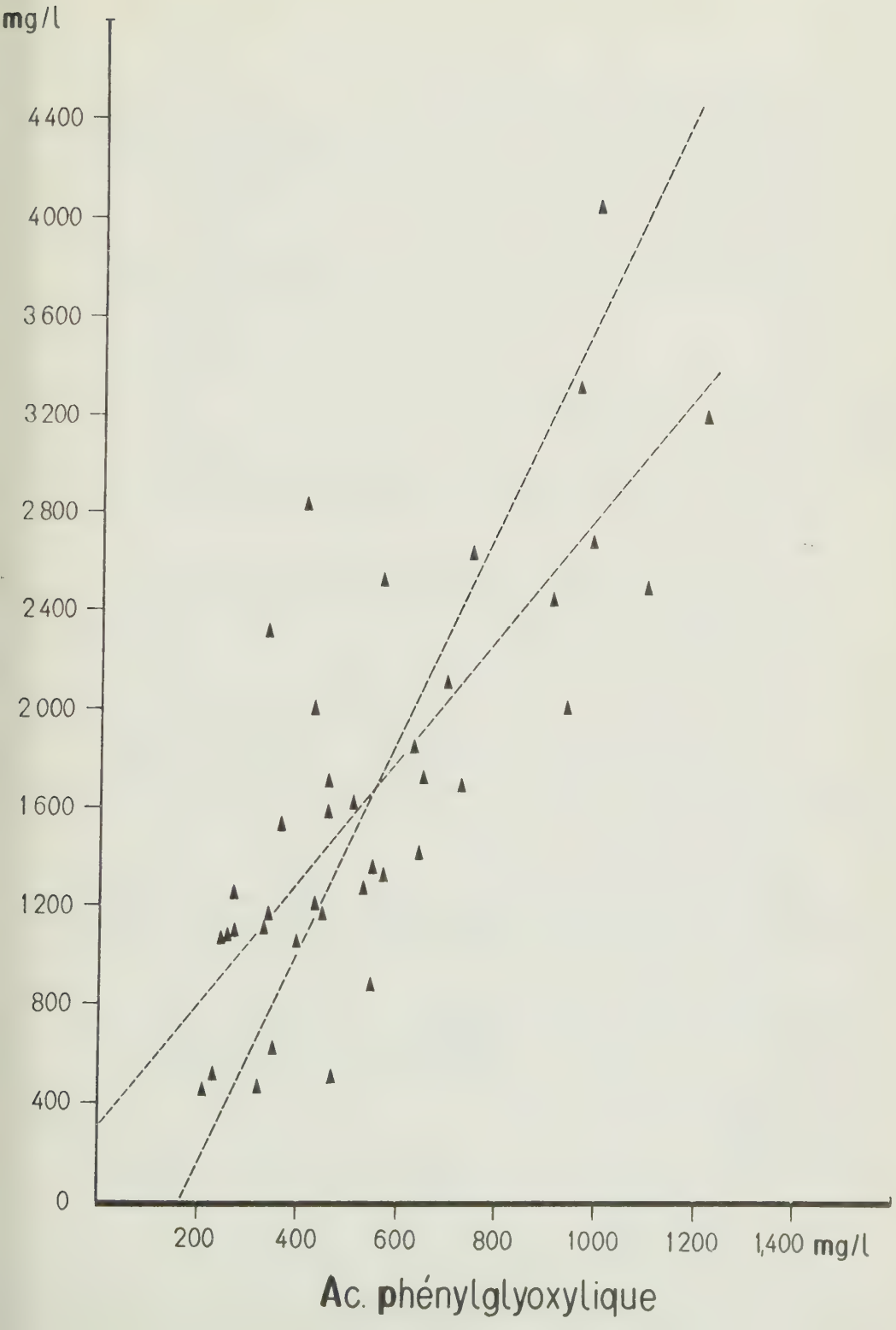
XI LES METABOLITES URINAIRES : ACIDE MANDELIQUE ET ACIDE PHENYLGLYOXYLIQUE

Les résultats des dosages sont relatés dans le chapitre présentant séparément les 4 usines. La figure 2 illustre la corrélation entre les valeurs d'acide mandélique et celles de l'acide phénylglyoxylique pour l'ensemble du collectif (diminué des cas présentant des valeurs d'acide phénylglyoxylique inférieures à 200 mg/l pour les raisons signalées plus haut). On voit que la corrélation positive est hautement significative : ($r = 0,76$, $p < 0,001$).

Il existe aussi une corrélation positive significative entre les valeurs d'acide mandélique d'une part et le rapport acide mandélique/acide phénylglyoxylique : ($r = 0,42$, $p = 0,01$).

Nous nous abstiendrons de tirer une loi chiffrée de ces différents résultats. En effet, comme milieu d'étude, nous avions des salles d'usines où les concentrations de styrène variaient énormement au cours de la journée, passant facilement de 100 à $>$ 500 ppm au lieu de travail. Une corrélation exacte aurait pu être faite si les concentrations de styrène inhalé avaient été déterminées de façon continue pour chaque ouvrier, ce qui techniquement s'avérait très difficile pour le collectif examiné.

Figure 2


mg/l
4400
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
0
200
400
600
800
1000
1200
1,400 mg/l
Ac. phénylglyoxylique

Les résultats permettent cependant d'affirmer

a. Qu'il existe un rapport net entre l'exposition au styrène et l'augmentation indubitable de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique dans les urines.

b. Que dans l'usine où les concentrations de styrène étaient nettement plus basses (usine 3) les valeurs des métabolites l'étaient également.

c. Qu'il existe une corrélation significative entre les valeurs d'acide mandélique et les valeurs de l'acide phénylglyoxylique.

d. Que le rapport acide mandélique/acide phénylglyoxylique augmente parallèlement à l'augmentation de l'acide mandélique.

Rappelons ici que les Japonais (19), après Bardodej (2) ont calculé ce même rapport selon leurs propres données et sont arrivés aux mêmes constatations.

En groupant par classe nos valeurs d'acide mandélique on remarque également que le rapport augmente à mesure que les valeurs d'acide mandélique sont plus élevées, exception faite entre 3000 et 4000 mg/l d'acide mandélique, tranche ne comprenant que 3 valeurs (figure No 3).

Figure 3

Acide mandélique mg/l	Nombre des cas	Acide mandélique/acide phénylglyoxyliue
0- 500	3	1,5
500-1000	3	1,83
1000-1500	13	3,2
1500-2000	7	3,25
2000-2500	6	3,58
2500-3000	4	4,4
3000-4000	3	3,4

XII CONCLUSIONS

Irritation des muqueuses - troubles digestifs - syndrôme pré-narcotique constituent certainement les symptômes majeurs consécutifs à l'exposition au styrène. Nous aboutissons également à ce tableau typique. Les troubles hépatiques sont pratiquement absents. Les troubles neurologiques sont très rares, discrets, peu spécifiques et les troubles de la formule sanguine non significatifs.

Dans les usines visitées les concentrations de styrène dans l'air dépassaient souvent la valeur MAC(100 ppm) et des taux momentanés de plus de 500 ppm ne semblaient pas rares. Les dispositifs de ventilation étaient généralement insuffisants, les masques souvent peu efficaces et peu employés.

Malgré cela, on peut affirmer que les troubles rencontrés et les constatations cliniques n'ont jamais été très graves. Ils étaient plutôt désagréables et gênaient l'ouvrier lors des premiers mois de travail. Les symptômes signalés étaient déclarés comme momentanés dans la plupart des cas.

Il semble donc que le styrène aux concentrations relevées dans notre étude ne comporte pas de toxicité grave et qu'il est relativement bien supporté à longue échéance. Toutefois, il conviendrait d'éviter les taux excessifs rencontrés dans les usines, grâce à des moyens de prévention adéquats; ainsi pourraient être évités bien des troubles qui, même s'ils sont légers, nuisent au bien-être de l'ouvrier, particulièrement du point de vue psychique et irritatif. La pathologie classique du styrène ne semble pas s'aggraver avec les années de travail et chez les ouvriers les plus anciens nous n'avons pas objectivé de différence par rapport aux nouveaux.

Si les troubles dus au styrène sont plus désagréables que graves, il subsiste encore des incertitudes. Peut-être serait-il sage de déconseiller ce travail - comme le prévoit Klimkova-Deutschova (14) :

1. aux personnes ayant eu ou ayant des lésions neurologiques
2. aux personnes sujettes aux infections des voies respiratoires
3. aux atopiques
4. aux personnes présentant une formule sanguine perturbée
5. aux femmes ayant des troubles du cycle menstruel.

Cliniquement, notre étude n'apporte peut-être qu'un tableau classique, confirmant les données habituelles et laissant planer le doute sur des troubles plus sporadiques. Elle donne toutefois une idée de la situation dans quelques usines suisses.

Quant aux métabolites urinaires, la progression bilatérale et concordante de l'acide mandélique et du rapport m/ph, citée par les Japonais et retrouvée lors de notre étude démontre l'intérêt d'une telle démarche qui pourrait être précisée par des études ultérieures et plus systématiques.

REFERENCES

1. Bardodej , Z. : Styrene Metabolism. Cs. Hyg. 9 : 223, 1964

2. Bardodej , Z., Bardodejova, E. : The Metabolism of Ethyl Benzene, Styrene, and Alpha-Methylstyrene. Proc XVth Int. Congr. Occup. Hlth., Vienne, II - I : 457, 1966.

3. Bardodej , Z., Bardodejova, E. : Bio-transformation of Ethyl Benzene, Styrene and Alpha-Methylstyrene in Man. Am. Ind. Ass. J.: 31:206, 1970.

4. Bernard, P.L. : Contribution à l'étude de la toxicité des polystyrènes. Arch. mal. prof. 27 : 891, 1967.

5. Cahiers suisses de la sécurité du travail : Mesures de prévention lors de l'emploi des résines synthétiques durcissables à basse pression. 22 :6, 1959.

6. Dutkiewicz, T., Tyras, H. : A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. Brit. J. Ind. Med. 24 : 330, 1967.

7. Fahri, M., Morel Mme, Cavignaux : Styrène. Institut national de recherche et de sécurité, Paris, Fiche toxic No 2, 1967.

8. Fiserova - Bergerova, V., Teisinger, J. : Pulmonary Styrene Vapor Retention. Ind. Med. Surg. 34 : 620, 1965.

9. Götell, O., Axelson, O., Lindelöf, B. : Field studies on human styrene exposure. Work. Environm. Hlth. 9 : 76, 1972.

10. Guillemin, M., Murset, J.C. : Détermination de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique dans les urines (à paraître).

11. Hüzl, F., Sykora, J., Meinerova, J., Jankova, J., Srütek, J., Junger, V., Lahn, V. : To the problem of health hazard in the work with styrene. Pracov. Lek. 19 : 121, 1967.

12. Ikeda, M., Imamura, T., Hayashi, M., Tabuchi, T., Hara, L., : Evaluation of Hippuric, Phenylglyoxylic and Mandelic Acids in Urine as Indices of Styrene Exposure. Int. Arch. Arbeitsmed. 32 : 93, 1974.

13. Kenneth, C., Leibman, K.C., Oritz, E. : Oxidation of styrene in liver microsomes. Biochem. Pharmac. 18 : 552, 1969.

14. Klimkova - Deutschova, E. : Neurologische Befunde in der Plastikindustrie bei Styrol-Arbeitern. Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg. 19 : 35, 1962.

15. Mc. Karns, J.S., Hill, F.N., Bolton, P.R. : Monostyrene superconcentration from plastic concret. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. : 28 : 414, 1967.

16. Maisonneuve de, M.J., Lardeux, M.P. : Ventilation des locaux et postes de travail, quelques exemples. Institut national de recherche et de sécurité, Paris, Note No 763 - 65 - 71 (36) CDU 628.83 : 678.674, 1971.

17. Malten, K.E., Zielhuis, R.L. : Unsaturated polyesters in industrial toxicological and dermatological in the production and processing of plastics, 71, 1964.

18. Oettel, H. : Gesundheitsgefahren bei der Herstellung, Verarbeitung und Zersetzung von Kunststoffen. Moderne Unfallverhütung. 40 :1, 1966.

19. Ohtsuji, H., Ikeda, M. : A rapid colorimetric method for the determination of phenylglyoxylic and mandelic acid. Brit. J. ind. Med. 27 : 150, 1970.

20. Ohtsuji, H., Ikeda, M. : The metabolism of styrene in the rat and the stimulatory effect of Phenobarbital. Toxicol. and appl. pharmacol. 18 : 321, 1971.

21. Oltramare, M., Desbaumes, E., Imhoff, C., Michiels, W. : Toxicologie du styrène monomère. Ed. Med. et Hyg., Genève, 1974.

22. Simko, A., Jindrichova, J., Poltarova, H. : Les effets du styrolène sur la santé des travailleurs employés à la fabrication des matières plastiques stratifiées. Prac.Lék . 18 : 348, 1966. Trad. JNRS 948.67, 1967.

23. Stewart, R.D., Dodd, H.C., Baretta, E.D., Schaffer, A.W. : Human exposure to styrene vapor. Arch. Environm. Hlth. 16 :656, 1968.

24. Vrba, J., Madlo, Z. : Some new aspects of the metabolism of Styrene. Proc. XV th. Int. Congr. Occup. Hlth., Vienna, III :461, 1966.

25. Zielhuis, R.L. : Systemic toxicity from exposure to epoxyresins, hardeners, and styrene. J.O.M. 3 : 25, 1961.

26. Zielhuis, R.L., Hartogensis, F., Jongh, J., Kalsbeck, J.W.H., van Rees, H. : The health of workers processing reinforced polyesters. XIVth Int. Congr. Occup. Hlth., Madrid, 1963, Amst. Ed. Exc., Med., III : 1092, 1964.

27. Zlobina, N.S. : On the toxicity of small concentrations of styrol vapours. Gig. sanit. 5 : 29, 1963.